

7. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full *in vitro* analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96 : 7563-8.
8. Chenevard R, Hurlimann D, Bechir M, et al. Selective COX-2 inhibition improves endothelial function in

coronary artery disease. *Circulation* 2003; 107 : 405-9.

9. Young W, Mahboubi K, Haider A, et al. Cyclo-oxygenase-2 is required for tumor necrosis factor- α - and angiotensin II-mediated proliferation of vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 2000; 86 : 906-14.

10. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, Lopez JE. Aspirin administered at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 : 975-83.

NOUVELLE

EAT-2 : un nouveau régulateur de la fonction des cellules NK

Romain Roncagalli, André Veillette

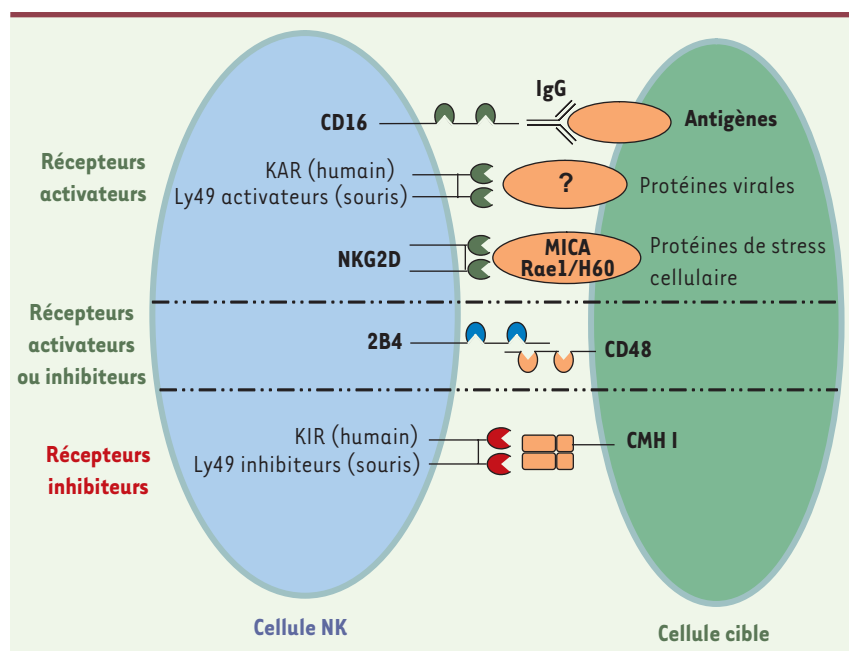


Figure 1. Modèle de reconnaissance entre une cellule NK et une cellule cible. Les cellules NK interagissent avec les cellules cibles grâce à différents types de récepteurs. CD16 reconnaît la portion Fc des immunoglobulines G (IgG) liées à des antigènes de surface. CD16 est responsable de l'ADCC (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*). La plupart des *killer activating receptors* (KAR; chez l'humain) et les Ly49 activateurs (chez la souris) reconnaissent des ligands inconnus. NKG2D, le plus étudié des récepteurs activateurs, possède comme ligands les protéines de stress comme MICA (*MHC class I polypeptide-related sequence A*) chez l'humain et les protéines de la famille des Rae-1 chez la souris. L'expression de ces ligands est grandement augmentée dans les cellules cancéreuses ou infectées par des virus. Les *killer inhibitory receptors* (KIR; chez l'humain) et les Ly49 inhibiteurs (chez la souris) reconnaissent les complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH) de classe I sur les cellules cibles. L'expression des CMH de classe I est diminuée à la surface des cellules transformées ou infectées par des virus. Certains récepteurs comme 2B4, qui reconnaît comme ligand CD48, peuvent être soit activateurs, soit inhibiteurs.

R. Roncagalli : Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM), 110, avenue des Pins ouest, Montréal (Québec), H2W 1R7. Programme de biologie moléculaire, Université de Montréal, Montréal (Québec), H3C 3J7. Département de médecine, Université de Montréal, Montréal (Québec) H3C 3J7, Canada.

A. Veillette : Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM), 110, avenue des Pins ouest, Montréal (Québec), H2W 1R7. Programme de biologie moléculaire, Université de Montréal, Montréal (Québec), H3C 3J7. Département de médecine, Université de Montréal, Montréal (Québec), H3C 3J7. Département de médecine, Université McGill, Montréal (Québec), H3G 1Y6 Canada. andre.veillette@ircm.qc.ca

> Chez les mammifères, les cellules *natural killer* (NK) jouent un rôle important dans la réponse immunitaire, dite « innée » [1]. Elles ont la capacité de détruire directement par cytotoxicité les cellules altérées par des virus ou par des oncogènes. Elles ont aussi la propriété de produire des facteurs solubles, comme l'interféron γ , qui provoquent le recrutement d'autres cellules immunes telles que les macrophages



et les lymphocytes T, contribuant ainsi à l'élimination des cellules anormales. Les cellules NK possèdent de nombreux récepteurs activateurs ou inhibiteurs, qui reconnaissent des ligands présents à la surface des cellules cibles potentielles (Figure 1). Chez l'humain, les récepteurs NK activateurs incluent NKG2D, CD16, les *natural cytotoxicity receptors*, et les *killer activating receptors* (KAR); pour leur part, les récepteurs inhibiteurs sont surtout représentés par les *killer inhibitory receptors* (KIR). Les ligands des KIR sont les complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH) de classe I, qui sont abondamment exprimés à la surface des cellules saines.

La résultante nette entre les signaux activateurs et inhibiteurs induits dans une cellule NK détermine si celle-ci va détruire une cellule cible potentielle [1]. Typiquement, les infections virales, la transformation cancéreuse et divers types de stress cellulaire provoquent chez les cellules cibles potentielles une augmentation de l'expression des ligands pour les récepteurs NK activateurs, de même qu'une diminution de l'abondance des ligands pour les récepteurs NK inhibiteurs. Cela permet une élimination expéditive des cellules cibles par les cellules NK. Malheureusement, dans certains cas, les cellules pathologiques ne sont pas reconnues par les cellules NK. Cette situation peut conduire à des infections virales disséminées ou à des cancers métastatiques.

Outre les récepteurs activateurs et inhibiteurs classiques, les cellules NK comptent d'autres récepteurs en particulier 2B4 (ou CD244), un membre de la famille SLAM (*signalling lymphocyte activating molecule*) qui reconnaît comme ligand CD48, un récepteur présent sur la majorité des cellules hématopoïétiques [2, 3] (Figure 1). L'expression de CD48 est fortement augmentée sur les lymphocytes B humains infectés par le virus d'Epstein Barr (EBV), principale cause de la mononucléose infectieuse. Grâce à son domaine intracytoplasmique, 2B4 est associé *via* des tyrosines phospho-

rylées à SAP (aussi appelée SH2D1A ou DSHP), une petite molécule intracellulaire composée presque exclusivement d'un domaine *Src homology 2* (SH2) [3-5] (Figure 2). La molécule SAP est inactive chez les humains souffrant du syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X (*X-linked lymphoproliferative disease*, XLP), maladie caractérisée par une réponse immune inadéquate à l'infection par l'EBV [3-5]. Puisque SAP est essentielle à la fonction activatrice de 2B4 [3-6], son absence pourrait expliquer la pathogénie du XLP. Deux régions de liaison dans le domaine SH2 de SAP sont importantes pour sa fonction : l'une pour les tyrosines phosphorylées de 2B4 et l'autre centrée sur l'arginine 78 de SAP qui permet le recrutement de la protéine tyrosine kinase FynT [7] (Figure 2). FynT est essentielle pour les signaux intracellulaires induits par SAP [7, 8].

Ces observations nous ont amenés à étudier le rôle des deux autres membres

de la famille SAP, soit EAT-2 et ERT [9]. Comme SAP, EAT-2 et ERT s'associent à 2B4 dans les cellules NK (Figure 2). Mais, contrairement à SAP, EAT-2 et ERT ne peuvent pas interagir avec FynT [7], ce qui suggère qu'elles jouent un rôle distinct de celui de SAP. Cette possibilité a été confirmée par la création dans notre laboratoire de souris déficientes en EAT-2 ou ERT [9]. La fonction de plusieurs récepteurs activateurs notamment 2B4, CD16, NKG2D et Ly49D (Ly49D est un équivalent des KAR chez la souris) est fortement augmentée dans les cellules NK déficientes en EAT-2 ou ERT. Les cellules NK *eat-2^{-/-}* ou *ert^{-/-}* sont aussi plus efficaces pour tuer les cellules cancéreuses *in vitro* et *in vivo*. Donc, contrairement à SAP qui stimule la fonction de 2B4 dans les cellules NK, EAT-2 et ERT inhibent l'activité de 2B4, de même que celle d'autres récepteurs NK activateurs. Cette différence fonctionnelle n'est pas la conséquence d'interactions supplé-

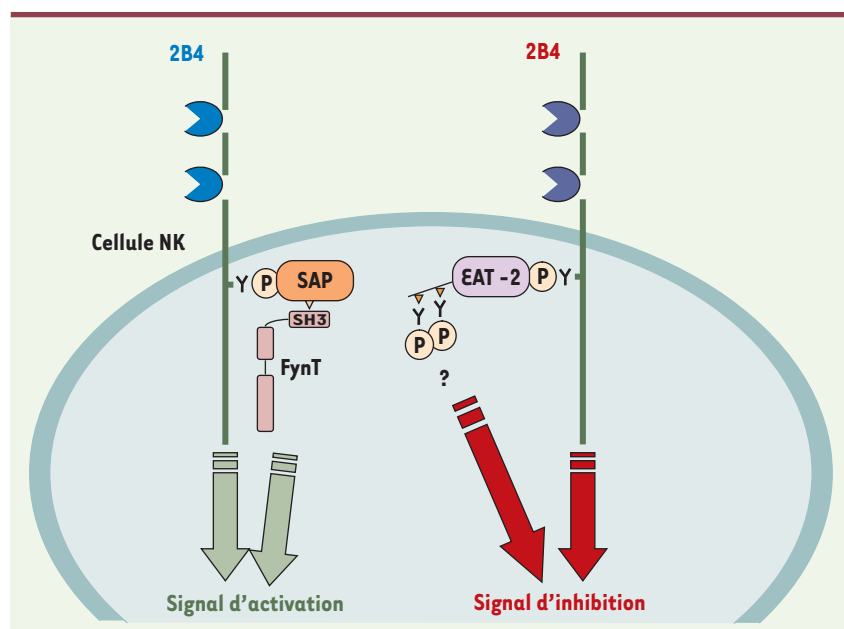


Figure 2. Modèle de signalisation intracellulaire par 2B4. L'association de 2B4 à SAP ou à EAT-2 dicte le type de signal intracellulaire produit par 2B4 dans la cellule NK. La présence de l'arginine 78 dans le domaine SH2 de SAP permet le recrutement de FynT, une protéine tyrosine kinase de la famille Src. Cette interaction permet à 2B4 d'induire un signal de phosphorylation sur des résidus tyrosines qui stimule l'activité des cellules NK. EAT-2 ne contient pas l'arginine 78, mais elle possède deux tyrosines dans sa portion carboxy-terminale. Phosphorylées, ces tyrosines permettent de coupler 2B4 à un signal (de nature inconnue) qui inhibe l'activité des cellules NK.

mentaires entre EAT-2 ou ERT et d'autres récepteurs activateurs car, tout comme SAP, EAT-2 et ERT sont associées uniquement à 2B4 dans les cellules NK murines. La fonction inhibitrice d'EAT-2 et ERT est causée par la phosphorylation de deux tyrosines carboxy-terminales qui sont présentes dans ces molécules, mais pas dans SAP (Figure 2). Nous postulons que la phosphorylation de ces tyrosines permet le recrutement d'effecteurs intracellulaires capables d'inhiber la fonction des récepteurs NK activateurs. L'identité de ces effecteurs demeure pour l'instant inconnue. La présence d'EAT-2 dans les cellules dendritiques et les macrophages suggère que cette molécule pourrait avoir un rôle analogue dans ces cellules. Nos résultats démontrent l'importance de la famille SAP dans la réponse immunitaire normale. Bien qu'ERT n'existe pas chez l'humain, nous avons confirmé la fonction inhibitrice d'EAT-2 dans les cellules NK humaines [9]. Cette con-

servation de fonction suggère que des inhibiteurs chimiques pourraient être utilisés pour réprimer l'activité d'EAT-2 chez les patients atteints de cancers ou d'infections virales systémiques, permettant ainsi d'augmenter l'activité cytotoxique de leurs cellules NK. En combinaison avec des traitements anticancéreux ou antiviraux conventionnels, des inhibiteurs d'EAT-2 pourraient aider à endiguer les effets de ces maladies souvent dévastatrices. De tels inhibiteurs pourraient agir en bloquant l'interaction du domaine SH2 d'EAT-2 avec 2B4 ou l'association des tyrosines d'EAT-2 avec ses effecteurs intracellulaires. Nous proposons aussi que des altérations dans l'expression d'EAT-2 pourraient accroître la susceptibilité à des maladies comme le cancer, les infections virales ou les maladies auto-immunes. ♦

EAT-2 : a novel regulator of natural killer cell functions

RÉFÉRENCES

1. Lanier LL. NK cell recognition. *Annu Rev Immunol* 2005 ; 23 : 225-74.
2. Veillette A, Latour S. The SLAM family of immune-cell receptors. *Curr Opin Immunol* 2003 ; 15 : 277-85.
3. Engel P, Eck MJ, Terhorst C. The SAP and SLAM families in immune responses and X-linked lymphoproliferative disease. *Nat Rev Immunol* 2003 ; 3 : 813-21.
4. Morra M, Howie D, Grande MS, et al. X-linked lymphoproliferative disease : a progressive immunodeficiency. *Annu Rev Immunol* 2001 ; 19 : 657-82.
5. Latour S, Veillette A. Molecular and immunological basis of X-linked lymphoproliferative disease. *Immunol Rev* 2003 ; 192 : 212-24.
6. Bloch-Queyrat C, Fondanèche MC, Chen R, et al. Regulation of natural cytotoxicity by the adaptor SAP and the Src-related kinase Fyn. *J Exp Med* 2005 ; 202 : 181-92.
7. Latour S, Roncagalli R, Chen R, et al. Binding of SAP SH2 domain to FynT SH3 domain reveals a novel mechanism of receptor signalling in immune regulation. *Nat Cell Biol* 2003 ; 5 : 149-54.
8. Davidson D, Shi X, Zhang S, et al. Genetic evidence linking SAP, the X-linked lymphoproliferative gene product, to Src-related kinase FynT in T (H) 2 cytokine regulation. *Immunity* 2004 ; 21 : 707-17.
9. Roncagalli R, Taylor JE, Zhang S, et al. Negative regulation of natural killer cell function by EAT-2, a SAP-related adaptor. *Nat Immunol* 2005 ; 6 : 1002-10.

NOUVELLE

Hfe : une molécule à l'interface entre immunité et métabolisme du fer ?

Pierre-Simon Rohrllich, Jean Kanellopoulos, Francois A. Lemonnier

► Les molécules d'histocompatibilité (CMH) de classe I classiques ou molécules de classe Ia du CMH (HLA-A, -B, -C chez l'homme, H-2 K, D, L chez la souris), exprimées de façon presque ubiquitaire dans l'organisme, sont composées d'une chaîne lourde, d'une chaîne légère invariable, la β 2-microglobuline (β 2m), et d'un peptide qu'elles présentent aux lymphocytes cytotoxiques. Ces derniers, au terme d'un processus éducatif se déroulant pour une large part au sein du thymus, différencient peptides du soi et peptides étrangers (viraux par exemple) avec, dans le

second cas, destruction de la cellule qui présente des peptides étrangers. Le peptide - de 8 à 10 acides aminés - qui dérive de protéines intracellulaires digérées par le protéasome, est enchâssé dans la niche peptidique de la chaîne lourde des molécules du CMH de classe Ia qui se caractérisent par leur polymorphisme structural extrême (cumulativement plus de 800 allèles). Cette variabilité structurale s'accumulant au sein de la niche peptidique, chaque variant allélique des molécules de classe Ia du CMH présente des jeux peptidiques différents.

P.S. Rohrllich : Inserm U.645, Besançon. Unité d'Immunité cellulaire antivirale, Institut Pasteur, Paris. Université de Besançon, CHU de Besançon, Service de Pédiatrie, IFR133, 25000 Besançon, France. prohrllich@chu-besancon.fr

J. Kanellopoulos : UMR 8619 CNRS, Institut de Biochimie et de Biophysique moléculaire et cellulaire, Université Paris Sud, 91405 Orsay, France. F.A. Lemonnier : Unité d'Immunité cellulaire antivirale, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur Roux, 75724 Paris, France.

Les molécules du CMH non classiques ou de classe Ib, bien que leur structure tridimensionnelle soit très comparable à celle des molécules de classe Ia, ont